

# A gyermekszívsebészeti műtétet követő vesekárosodás vizsgálata és kategorizálási rendszerei

Doktori tézisek

**dr. Tóth Roland**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Andrea, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Babik Barna, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Szijártó Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Horkay Ferenc, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Újhelyi Enikő, Ph.D., főorvos  
Dr. Kálmán Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2015

## I. BEVEZETÉS

Akut vesekárosodás (acute kidney injury /AKI/) a szívsebészeti beavatkozásokon áteső betegek harmadánál is felléphet, előfordulása miatt megnő a komplikációk aránya, meghatározó tényezőnek számít a morbiditási és mortalitási mutatók emelkedésében nemcsak a felnőtt, de a gyermek populációt tekintve is. A kritikus állapotú gyermek betegeknek jelentkező AKI akár 60%-os mortalitással is járhat és a halálozási ráta emelkedésében már a szérumban a kreatinin (seCr) mérsékelt emelkedése is befolyásoló tényező lehet. A szövődmények fellépését és jelentőségét befolyásolja a vesekárosodás súlyossága, a szívműtét utáni vesepótló kezelés szükségessége pedig akár 1,1-1,4%-ra is tehető. A posztoperatív akut vesekárosodás korai felismerése megelőzheti a további állapotromlást és az egyéb szövődmények kialakulását. Kiemelkedő a vesekárosodás rizikója koraszülöttek és alacsony súllyal született, növekedésben elmaradt újszülöttek esetében, a szívműtét után náluk gyakrabban alakul ki AKI. A szívműtét után fellépő akut vesekárosodás független prediktora a halálozásnak abban az esetben is, ha nem igényel dialízist. Ez a mortalitási ráta 15% a dializáltak és 1% a dialízist nem igénylők esetében, de különösen súlyos állapotban lévő gyermekeknél akár 60%-ot is elérhet.

A posztoperatív AKI leggyakoribb okaként főleg prerenális mechanizmusok említhetők [hipotenzió, alacsony perctérfogat-szindróma (low output syndrome /LOS/), folyadék depléció, hipoxia], de gyulladásos folyamatok is jelentős szereppel bírnak. Szívműtét kapcsán bekövetkezik a komplement rendszer, a fibrinolitikus-, illetve a véralvadási kaskád aktivációja, citokinek szintetizálódása és felszabadulása, neutrofil sejtek aktiválódnak és megnő a szabadgyök-szintézis mértéke. Az extrakorporális

keringés tökéletesítése ellenére ezekért a gyulladásoz folyamatokért főleg a kardiopulmonális bypass (cardiopulmonary bypass /CPB/) alkalmazása a felelős. A káros hatás fő okai a vér nem fiziológias (nem endoteliális) felszínnel való érintkezése és a jelentős nyíróerők. A létrejövő gyulladás egyrészt a vese állományának direkt károsításával, másrészt a glomerulus filtrációs ráta (GFR) által megszűrt tubulotoxikus hatással bíró gyulladásoz mediátorokon keresztül fejt ki károsító hatását. A CPB mellett az AKI kialakulásában szerepet játszó további kiemelt faktorok közé tartoznak az egyéb társbetegségek, gyógyszerek (pl. dopamin, heparin, mannitol, furosemid) és a hemodinamikai instabilitás. Gyermekek esetében speciális preoperatív rizikófaktorként számolhatunk a genetikai érintettség (Down-szindróma), a cianózis és a poliglobulia kiemelt káros hatásaival, az intra-, és posztoperatív tényezők közül pedig a Fontan-keringés, az alacsony perctérfogat-szindróma, az ultrafiltráció, a fokozott transzfúzió, az inotróp felhasználás és a nitrogén-monoxid (NO), valamint szteroid-igény hajlamosíthat kiemelten AKI-ra.

Komoly nehézség, hogy a szakirodalomban akár harminc különféle módon is sor kerülhet a vesekárosodás definiálására. Ez nem csak azért jelent problémát, mert nehezíti a különböző tanulmányok kutatási eredményeinek összehasonlítását, hanem mert bonyolítja az adatgyűjtést és sokszor nem teszi lehetővé a betegek egységes besorolását sem.

Szívűtött betegek esetén fellépő veseműködési zavarok tisztázására tehát elsősorban a szérum kreatinin (seCr) szint és a kreatinin clearance (CrCl) vizsgálatát, a vizelet mennyiségének meghatározását és a karbamid szint (blood urea nitrogen /BUN/) nyomonkövetését tartják alkalmasnak, ezek váltak a leginkább elterjedt vizsgálómódszerekké. Ezek azonban gyermekeknél a véglegesen még ki nem alakult renális rendszer és fejletlen nefronok miatt nem

alkalmazhatók megfelelően. További markerek között említhetjük a frakcionált nátrium exkréciót és számos vizsgálat foglalkozik egyéb lehetőségekkel, az utóbbi időkben elsősorban a fehérje-biomarkerek kutatása került a középpontba.

Az AKI korai diagnosztikájára egyes vese specifikus fehérjék jól alkalmazhatók lehetnének. Ezek a markerek az enyhe, reverzibilis, még klinikai tünetekkel sem járó, szövettani eltérést nem mutató vesekárosodást is ki tudják mutatni. Az eddig elterjedt módszerekkel szemben ezek a fehérjék alkalmasak lehetnek az érintett veseszakasz pontos lokalizálására és segítségükkel a sérülés mértéke is pontosabban meghatározható lenne.

Felnőttek esetében az AKI-t általában a RIFLE klasszifikáció szerint osztályozzák. A RIFLE angol kifejezésekből álló mozaikszó, feloldása a következő kategóriákból áll: **R**isk of renal disease, **I**njury to the kidney, **F**ailure of kidney function, **L**oss of kidney function, **E**nd stage kidney disease. A vesekárosodás az első három kategória szerint kerül súlyozásra, a **R**isk a legenyhébb, az **I**njury közepes mértékű, a **F**ailure pedig súlyos károsodást jelez. Ez az osztályozási rendszer felnőtteknél a szérum kreatinin szintjének változása és vizeletmennyiség (urine output /UO/) alapján sorolja be a vesekárosodást.

Az akut vesekárosodás RIFLE kategóriák szerinti besorolása gyermeknél alkalmazható módon is elérhető: gyermek (pediatric /p/) RIFLE klasszifikáció. A kritériumrendszer kategorizálásra nem a szérum kreatinin szintjét használja, hanem a kreatinin clearance csökkenését. Különbség még a felnőtt RIFLE osztályozáshoz képest, hogy a CrCl értékét a gyermekekre adaptált Schwartz-egyenlet szerint számolja, valamint a Failure kategória kritériumai közé tartozik még a CrCl 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup> szint alá süllyedése is.

Az AKI kategorizálására szolgáló másik kritériumrendszer az Acute Kidney Injury Network (AKIN). A kategóriákat a seCr szint normálértéktől való eltérései és a UO csökkenése határozzák meg.

A harmadik széleskörben ismert osztályozás a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), mindhárom kategóriája az AKIN seCr alapú kategóriái szerint sorolja be a betegeket, az egyetlen különbség, hogy a III. kategóriába beletartoznak azok is, akiknek az eCrCl szintje 35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-nél alacsonyabb, mint ahogy ez a pRIFLE Failure kategóriájánál is adott volt.

*1. táblázat: pRIFLE kritériumok*

<b>Kategória</b>	<b>Vesefunkció (becsült CrCl)</b>	<b>Vizelet mértéke</b>
<b><i>Risk</i></b>	A kreatinin clearance 25%-os csökkenése	<0,5 ml/tskg/h 8órán át
<b><i>Injury</i></b>	A kreatinin clearance 50%-os csökkenése	<0,5 ml/tskg/h 16 órán át
<b><i>Failure</i></b>	A kreatinin clearance 75%-os csökkenése, vagy <b>CrCl &lt;35 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<0,3 ml/tskg/h 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül
<b><i>Loss</i></b>	A vesefunkció teljes kiesése legalább négy hét erejéig	
<b><i>ESKD</i></b>	End Stage Kidney Disease: a vesefunkció teljes kiesése legalább három hónapig	

2. táblázat: Az AKIN kategóriái

Kategória	Vesefunkció /48 órán belül/	Vizelet mértéke
<i>I. fokozat</i>	A szérum kreatinin 26,2 $\mu\text{mol/l}$ -rel, vagy az eredetileg mért érték 1,5-1,9-szeresére emelkedik	<0,5 ml/tskg/h 6 órán át
<i>II. fokozat</i>	A szérum kreatinin az eredetileg mért érték 2,0-2,9-szeresére emelkedik	<0,5 ml/tskg/h 12 órán át
<i>III. fokozat</i>	A szérum kreatinin az eredetileg mért érték több, mint 3,0-szorosára emelkedik; vagy magasabb, mint 354 $\mu\text{mol/l}$ egy akut, legalább 44 $\mu\text{mol/l}$ -es növekedéssel; vagy <b>vesepótló kezelés megkezdésének szükségessége áll fenn</b>	<0,3 ml/tskg/h több, mint 24 órán át, vagy anuria több, mint 12 órán át

## II. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során a lehetőségeket megvizsgálva olyan megoldást kerestünk, amellyel vissza tudjuk szorítani a vese eredetű szövödményeket a gyermekszívsebészeti beavatkozásokat követően, mivel ez egyelőre az egyik legsúlyosabb problémáját jelenti a szakterület hazai intézményének is.

Vizsgálatunk egyik alapcélja volt, hogy a szívműtött beteg gyermekeket egy nagy esetszámú, retrospektív, kohort vizsgálatban, őket két párhuzamosan homogén csoportra osztva kövessük, a posztoperatív morbiditási

és mortalitási változóikat pedig aszerint elemezzük, hogy a beteg gyermek szenvedett-e el AKI-t a hospitalizáció során, vagy nem.

Fontosnak láttuk, hogy a vizsgálatunkban a propensity score matching-et, mint újnak nevezhető, de egyre szélesebb körben használt statisztikai módszert alkalmazzuk a beteg- és kontroll csoport közötti különbségek kiküszöbölésére.

Vizsgáltuk a vesekárosodás és a további posztoperatív szövődmények, valamint a mortalitás kapcsolatát a fenti populációban.

Célunk volt, hogy összehasonlítsuk a három, jelenleg legszélesebb körben alkalmazott vesekárosodást kategorizáló rendszer (pRIFLE, AKIN és KDIGO) használhatóságát egy gyermekszívsebészeti populáció kapcsán. Kísérletet tettünk annak megállapítására, hogy melyik közülük a leghasznosabb a kimenetel életkor szerinti előrejelzésére.

### III. MÓDSZEREK

Prospektív módon gyűjtött, konszekutív adatbázisunkban CPB támogatásával szívműtéten átesett gyermekek (<18 év) szerepelnek, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak meg a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (GOKI) Gyermekszív Központjának Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti részlegén, további gondozásuk pedig az intézmény Intenzív Osztályán történt. A betegek adatait az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: TUKEB 189/2008. A fenti adatok felhasználásával egy konszekutív, prospektív adatbázist hoztunk létre. Az adatbázis 250 változót tartalmazott betegenként.

A kumulatív inotróp indexet a Wernovsky-képlet alapján számoltuk, amely a következőképpen súlyozza a különböző inotróp gyógyszereket:

dopamin ( $\mu\text{g/tskg/min}$ ) = dobutamine ( $\mu\text{g/tskg/min}$ ) = 100 x adrenalin ( $\mu\text{g/tskg/min}$ ) = 100 x noradrenalin ( $\mu\text{g/tskg/min}$ ) = 20 x milrinon ( $\mu\text{g/tskg/min}$ ). A LOS a következők alapján azonosítottuk: hepatomegália, oliguria, tachikardia, a szisztolés vérnyomás 80 Hgmm alá süllyedése, a bázistöbblet -4 alatti, vagy a laktát 2 mmol/l-nél magasabb, két egymást követő artériás vérből kapott értéke. Pulmonális elégtelenségként kizárólag a nonvaszkuláris és nonszeptikus oxigenizációs problémákat (atelektázia, pneumothorax, chylothorax és rekeszbénulás) soroltuk be. Súlyos infekció feltételeként szepszis megjelenését, mély mellkasi sebfertőzés jelenlétét vagy pozitív hemokultúra előfordulását vettük alapul. Mortalitásként a kórházi, intenzív osztályra való megérkezést követő halálozást értettük. A vesepótló kezelés a peritoneális vagy hemodialízis alkalmazását jelentette.

Vizsgálatunk egyik végpontja az AKI megjelenése volt. Az becsült kreatinin clearance számításához a Schwartz-formulát használtuk:

$$\text{eCrCl (ml/min/1,73m}^2\text{): } \frac{[k] \times [\text{testmagasság (cm)}]}{\text{plazma kreatinin (mg/dl)}}$$

A képletben a k változó értéke 0,55 volt, kivéve az egy évnél fiatalabb csecsemőket, akiknél 0,45-ös és a 12 évnél idősebb fiú gyerekeket, akiknél 0,7-es értéket vettünk alapul a számolásnál.

Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, azokat először eloszlás szerint elemeztük. A kigyűjtött adatokat kategorikus és folytonos változóként kezeltük, előbbieket gyakorisággal és százalékos értékkel, utóbbiakat parametrikus esetben átlaggal és standard deviációval



(SD), nonparametrikus esetben mediánnal (med) és 25%-75% közötti interkvartilis tartománnyal (interquartile range /IQR/) tüntettük fel.

Az AKI-s és nem AKI-s betegek összehasonlításakor kategorikus változók esetén a p értéket kétoldali khi-négyzet, vagy Fisher-próbával számoltuk. Folyamatos változók esetén t-tesztet vagy Wilcoxon rangösszeg-tesztet alkalmaztunk statisztikai módszerként. A három besorolási rendszer összefüggéseit a mortalitás tükrében egyváltozós analízissel vizsgáltuk. Receiver operating characteristic elemzéssel és az area under curve számolásával állapítottuk meg, hogy a pRIFLE, illetve az AKIN besorolás különböző életkorban milyen mértékben képes a mortalitási és dialízisre való hajlam becslésére. A propensity score matching szerinti adatbázisunkat többváltozós logisztikus regresszió alkalmazásával hoztuk létre, segítségével 325 AKI-s beteghez 325 olyan nem AKI-s kontroll beteget rendeltünk, akik a vizsgált változók szempontjából nem mutattak szignifikáns különbséget.

Kutatásunk során az SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) és R statistical environment (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) statisztikai szoftvereket használtuk és általában a 0,05-nél kisebb p érték esetén mondtuk ki a statisztikailag szignifikáns összefüggés tényét.

## IV. EREDMÉNYEK

### **pRIFLE kategorizálás és betegeink főbb paramétereinek kapcsolata**

1510 betegünkől adatbázisunk 270 (17,9%) újszülött, 517 (34,2%) csecsemő és 723 (47,9%) gyermek adatait tartalmazta. 481-nek (31,9%) volt AKI-je a pRIFLE kritériumok alapján. Közülük 173 (11,5%) került a Risk, 26 (1,7%) az Injury, és 282 (18,7%) a Failure kategóriákba való besorolásra. A vizsgálat ideje alatt 55 beteg (3,6%) halt meg. Ebből az 55 betegből 12 (az

elhunytak 21,8%-a) nem került egyik kategóriába sem, 4 (7,3%) a Risk és 39 (70,9%) a Failure csoportokba tartozott. Az Injury csoportban nem volt halálozás. Dialízist 96 betegnél (6,4%) volt szükséges alkalmazni, közülük nyolcan (0,5% a teljes és 8,3% az eredtileg is dializált populációból) nem érték el semmilyen pRIFLE kritériumot.

A posztoperatív AKI-ben szenvedő betegeinkről elmondható, hogy komplexebb műtéten estek át, nagyobb eséllyel fordult elő esetükben cianózis és nagyobb eséllyel volt igényük preoperatív gépi lélegeztetésre. A műtéti és CPB idő megnyúlása és az AKI bármely formájának megjelenése között szignifikáns volt az összefüggés. Az AKI-s betegek magasabb dózisban kaptak inotróp szereket és transzfúziót, valamint gyakrabban igényelték nitrogén-monoxidot, szteroidokat és aprotinint. A Failure csoport tagjai fiatalabbak és kisebb súlyúak voltak, egyharmaduk akut műtéten és rethorakotómián esett át.

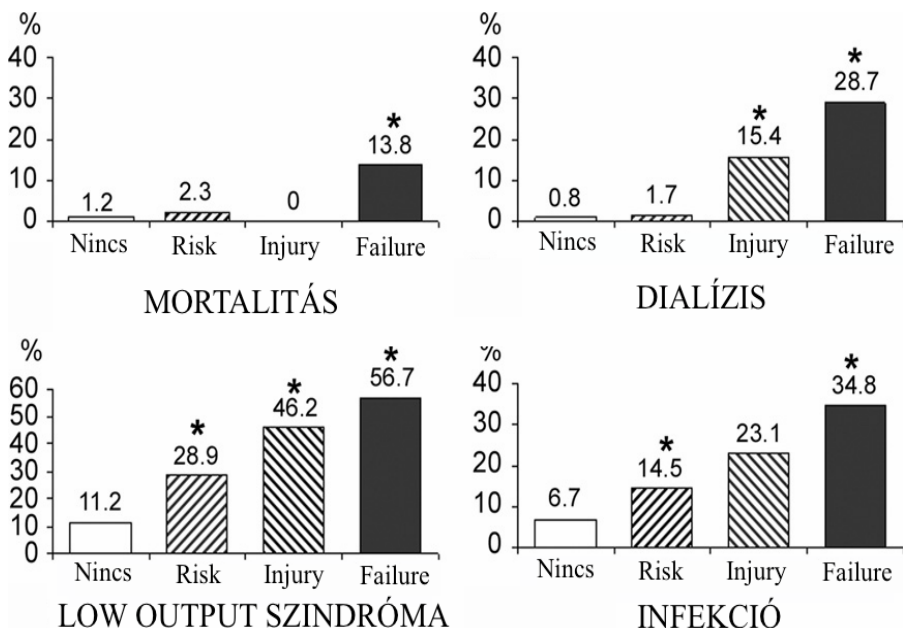
### **pRIFLE kategorizálás betegeink renális paramétereinek alapján**

A pRIFLE kategorizálás esetében az eCrCl első és második posztoperatív napon mért értékei alkalmasak voltak az AKI kategorizálására a legenyhébb Risk formától a súlyos elégtelenségre utaló Failure-ig. Ezek az adatok önmagukban is alkalmasak voltak az AKI előrejelzésére. A preoperatív eCrCl érték alacsonyabb volt a Failure csoportban, mint a nem AKI-s betegeknél. A nem AKI-s csoporthoz viszonyítva a posztoperatív eCrCl szintek szignifikánsan alacsonyabbak, a seCr szintek magasabbak voltak mindhárom vesekárosodott csoportban mind az első, mind a második posztoperatív napon. A posztoperatív eCrCl mindegyik AKI-csoportban alacsonyabb volt a meghatározott alapértékhez képest.

## pRIFLE kategorizálás és szövődmények

Bármely pRIFLE kategóriába való besorolás szignifikáns kapcsolatban állt a lélegeztetés elhúzódásával és a szövődmények gyakoribbá válásával. A szövődmények megjelenése korrigált kockázatbecslés után független összefüggést mutatott a Failure csoporttal. A mortalitás csak a Failure kategóriával mutatott szignifikáns összefüggést. A dialízis, a LOS és az infekció gyakoribb volt az AKI-s betegeknél. Az AKI mindhárom fokozata együtt járt a gépi lélegeztetés idejének és az Intenzív Osztályon való kezelési időnek az elhúzódásával.

1. ábra: Szövődmények a pRIFLE kategóriák szerint A csillagok a nem AKI-s betegekhez viszonyított szignifikáns eltérést mutatják



## **pRIFLE és szövődmények a propensity score matching után**

A propensity score matching segítségével párosítottunk 325 AKI-s beteget (481-ből) 325 nem AKI-s kontroll beteggel (1081-ből), így két, párhuzamosan homogén csoportot hoztunk létre, ahol az egyes, párba állított tagok hasonló rizikójú szívműtéten estek át, a vizsgált változók tekintetében pedig lényegileg nem különböztek egymástól. A két csoport betegei között fennálló egyetlen meghatározó eltérés az AKI fennállása, illetve hiánya volt. Modellünk megbízható (a Hosmer-Lemeshow teszt alapján  $p < 0,3$ ) és diszkriminatív (c-index=0,94) volt.

Propensity score modellünkben minden változót figyelembe vettünk és végül 22, szignifikáns eltérést mutató jellemzővel számoltunk. Minden esetben kétoldali próbát alkalmaztunk. A 22 széles spektrumú változók az alábbiak voltak: súly, a kor logaritmikus transzformációja, cianózis, egykamrájú szív, RACHS-pontszám, megelőző műtét, preoperatív pulmonális hipertenzió, preoperatív kongesztív szívelégtelenség, preoperatív inotróp kezelés, preoperatív captopril kezelés, preoperatív ICU-tartózkodás, preoperatív gépi lélegeztetés, CPB-idő, aortalefogási idő, a műtét hossza, orrgaratban mért minimális hőmérséklet, mélyhipotermia, ultrafiltráció, a bypass utáni inotróp szükséglet, nitrogén-monoxid szükséglet, transzfúzió, aprotinin használata.

Ami a szövődményeket illeti, párosítás után a LOS, a fertőzések előfordulása, illetve a dialízis szükségességének gyakorisága magasabbnak bizonyult az AKI-csoportban a kontroll csoporthoz hasonlítva, valamint a mesterséges lélegeztetés és az intenzív osztályos tartózkodás hossza is elhúzódottnak bizonyult.

3. táblázat: A posztoperatív szövődmények előfordulása a propensity score matching előtt és után

	Propensity score matching előtt					Propensity score matching után				
	AKI (n = 481)		Nem AKI (n = 1029)			AKI (n= 325)		Nem AKI (n = 325)		
Változó	med/ n	(IQR)/%	med/ n	(IQR)/%	p	med/ n	(IQR)/%	med/ n	(IQR)/%	p
<i>Mortalitás</i>	43	8,9%	12	1,2%	<b>&lt;0,001</b>	17	5,2%	8	2,5%	0,09
<i>LOS</i>	222	46,2%	115	11,2%	<b>&lt;0,001</b>	116	35,7%	80	24,6%	<b>0,002</b>
<i>Pulmonális</i>	124	25,8%	122	11,9%	<b>&lt;0,001</b>	77	23,7%	66	20,3%	0,63
<i>Dialízis</i>	88	18,3%	8	0,8%	<b>&lt;0,001</b>	23	7,1%	6	1,8%	<b>&lt;0,001</b>
<i>Infekció</i>	101	21,0%	64	6,2%	<b>&lt;0,001</b>	69	21,2%	47	14,5%	<b>0,03</b>
<i>ITO tartózkodás</i>	6,1	(3,4–9,2)	3.5	(1,7–4,5)	<b>&lt;0,001</b>	5,1	(2,9–7,9)	4,1	(2,2–7,1)	<b>0,001</b>
<i>Gépi lélegeztetés</i>	87	(32–166)	13	(7–35)	<b>&lt;0,001</b>	49	(26–112)	33	(15–76)	<b>&lt;0,001</b>

## **A pRIFLE-AKIN-KDIGO összehasonlítás a vesekárosodás tükrében**

Vizsgálatunk ezen részében 1489 beteg közül 481-nek (32,3%) volt vesekárosodása a pRIFLE rendszer szerint, 285-nek (19,1%) az AKIN és 409-nek (27,4%) a KDIGO besorolásnak megfelelően. 74 beteg (5%) került AKI-kategóriába a pRIFLE besorolás alapján úgy, hogy ezt az AKIN és KDIGO besorolások egyike sem jelezte. 54 beteg (3,6%) halt meg, 96 esetben (6,4%) volt szükség dialízisre.

Vizsgálatunk alapján mindhárom osztályozás szerint besorolt AKI-s betegek komplikáltabb műtétet kaptak hosszabb CPB idővel, gyakrabban lépett fel náluk cianózis, pangásos szívelégtelenség és gyakrabban volt szükségük műtét előtti gépi lélegeztetésre. Az AKI-kategóriákba sorolt betegeknek magasabb volt az inotróp indexe, több transzfúziót kaptak és gyakrabban volt szükségük nitrogén-monoxidra, szteroidokra, ultrafiltrációra és aprotininre. A kizárólag pRIFLE osztályozás által besorolt betegeknek szintén bonyolultabb műtétjük volt hosszabb műtéti idővel, magasabb dózisban volt igényük inotróp szerekre, több transzfúziót igényeltek és gyakrabban kaptak aprotinint vagy kellett őket ultrafiltrálni bypass után a nem AKI-s betegekhez képest.

## **Morbiditás és mortalitás a különböző klasszifikációk szerint**

Az AKI minden esetben emelte a morbiditást: a LOS, a dialízis, a pulmonális szövődmények és az infektív komplikációk tekintetében is, függetlenül az osztályozási rendszerektől. A mortalításra való hajlam szintén szignifikánsan emelkedettebb volt mindhárom klasszifikáció szerint kategorizált AKI-s betegek esetében. A kizárólag pRIFLE által besoroltaknál nagyobb volt a pulmonális szövődmény esélye.

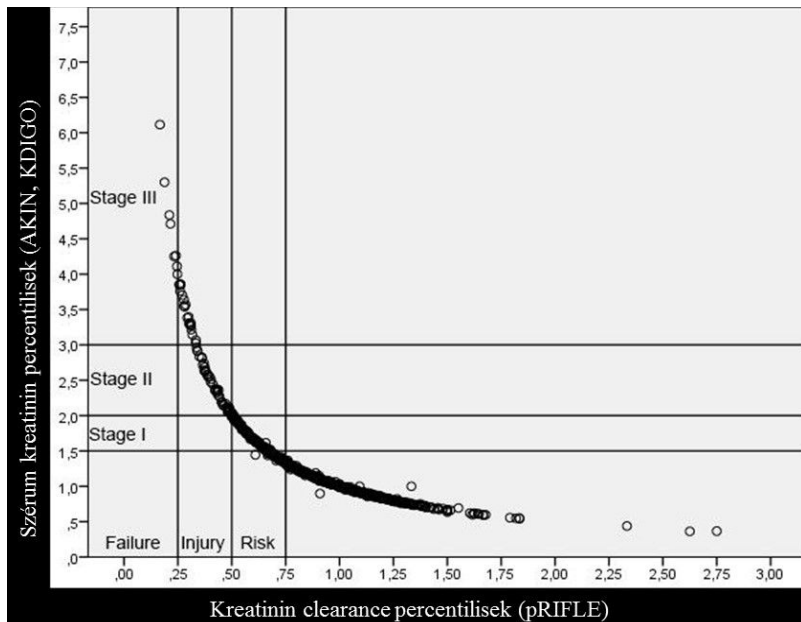
4. táblázat: Morbiditási és mortalitási adatok az egyes AKI kategóriák szerint

	Nincs AKI		kizárólag pRIFLE			pRIFLE			AKIN			KDIGO		
	n=1005		n=74			n=481			n=285			n=409		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
<b>Mortalitás</b>	8	0,8	2	2,7	0,56	43	9	<0,001	43	15	<0,001	50	12	<0,001
<b>LOS</b>	103	10,2	21	28,4	0,21	222	46,2	<0,001	164	58	<0,001	210	41	<0,001
<b>RRT</b>	0	0	0	0		88	18,3	<0,001	102	36	<0,001	102	25	<0,001
<b>Pulmonális</b>	115	11,4	21	28,4	<0,001	124	25,8	<0,001	71	25	<0,001	104	25	<0,001
<b>Infekció</b>	63	6,2	9	12,2	0,7	129	26,8	<0,001	88	31	<0,001	124	30	<0,001

## Az osztályozások közötti további különbségek

Az AKIN I. kategóriának megfelelő, alapértékhez képest történő 150-200%-os seCr-szint emelkedés különbözik a pRIFLE legenyhébb, Risk kategóriájának 25%-os kreatinin clearance csökkenésétől. Számításaink alapján az AKIN/KDIGO osztályozás I-es fokozata 33%-osnál nagyobb CrCl csökkenésnek felel meg, vagyis a pRIFLE eCrCl-szel való számolása érzékenyebb módszer az AKI kimutatására, mint a seCr-alapú AKIN és a KDIGO. Sok beteg, akiket a pRIFLE osztályozás már a Risk kategóriába rendezett, a másik két módszer esetében még nem érte el az I. fokozatba való besorolást. Ez az oka annak, hogy miért nem kategorizálta egyik seCr alapon működő csoport sem a 74 (5%), kizárólag pRIFLE által besorolt beteget.

2. ábra: Kreatinin-szint emelkedés és kreatinin clearance csökkenés kapcsolata





A teljes populációt vizsgálva a pRIFLE Failure kategóriája esetében találtunk összefüggést a megnövekedett mortalitással. Az ROC-analízis a teljes populációra vonatkoztatott mortalitás tekintetében hasonló eredményt hozott (AUC: 0,81). Összességében a betegek 6,2%-át (92 fő) kellett dializálni.

5. táblázat: *Adjusted risk modell a mortalitás és a dialízis összefüggéseiben*

<b>Mortalitás</b>	<b>pRIFLE</b>	AUC	0,78	<b>Dialízis</b>	<b>pRIFLE</b>	AUC	<b>0,87</b>
		(95% C.I.)	(0,71-0,85)			(95% C.I.)	(0,83-0,91)
		p-érték	0,001			p-érték	0,001
		Szenzitivitás	78%			Szenzitivitás	91%
		Specificitás	70%			Specificitás	72%
	<b>AKIN</b>	AUC	<b>0,81</b>		<b>AKIN (RRT nélkül)</b>	AUC	0,75
		(95% C.I.)	(0,74-0,88)			(95% C.I.)	(0,69-0,81)
		p-érték	0,001			p-érték	0,001
		Szenzitivitás	71%			Szenzitivitás	60%
		Specificitás	84%			Specificitás	87%
	<b>KDIGO</b>	AUC	<b>0,81</b>		<b>KDIGO (RRT nélkül)</b>	AUC	0,5
		(95% C.I.)	(0,75-0,87)			(95% C.I.)	(0,44-0,55)
		p-érték	0,001			p-érték	0,99
		Szenzitivitás	82%			Szenzitivitás	
		Specificitás	75%			Specificitás	

Az AKIN jelenlegi ajánlása az, hogy a 90 napnál fiatalabb gyermekek dialízisben való részesülés esetén ne kerüljenek be a III. kategóriába, mivel ezeknél a betegeknél a peritoneális dialízis nem csak vesekárosodás miatt kerül alkalmazásra, hanem sok esetben a folyadéktúltöltés ellensúlyozására is. Így az AKIN és KDIGO kategóriákat az RRT-re vonatkozó kitétel nélkül vizsgálva azt találtuk, hogy kisebb prediktivitással bírtak, mint a pRIFLE.

## V. KÖVETKEZTETÉSEK

Az akut vesekárosodásban szenvedő gyermekek korai azonosítása szempontjából a Schwartz-formula alapján becsült kreatinin clearance szintjében bekövetkező változások mérése a posztoperatív szakban kiemelten hasznos eszköznek mondható.

Az akut vesekárosodás pRIFLE szerinti beosztása az egyes súlyossági kategóriáknak megfelelően több súlyos szövődmény esetén is kapcsolatban állt a morbiditási ráta emelkedésével. A vesekárosodottnak ítélt betegek a propensity score matching elvégzése után is szignifikáns összefüggést mutattak az emelkedett morbiditással. A kiegyenlítő pontszám analízis használatával bebizonyítottuk, hogy az akut vesekárosodás bármely formájának előfordulása és a szövődmények fellépése között kapcsolat áll fenn és ez a kapcsolat független az egyéb befolyásoló perioperatív paraméterektől.

Az akut vesekárosodás és a mortalitás között szignifikáns összefüggés volt kimutatható, mely független attól, hogy a besorolás a pRIFLE, az AKIN vagy a KDIGO osztályozási rendszer szerint történt-e.

Eredményeink a pRIFLE klasszifikáció esetében mutatták a legkiemelkedőbb szenzitivitást az akut vesekárosodás azonosítására. A pRIFLE besorolás különösen alkalmasnak bizonyult az akut vesekárosodás enyhe fokozatának kimutatására.

A felnőttek esetében alkalmazott, szérumban kreatinin alapú módszerek (AKIN, KDIGO) nem működnek megfelelően gyermekek esetében, így a jövőben további, a gyermek populáció teljes koreloszlása szerint végzendő elemzésekre van szükség az akut vesekárosodás vizsgálatára. A jelenleg több ajánlás által is preferált KDIGO rendszert helytelen gyakorlat mindössze a felnőtt adatok extrapolálásával átvenni.

A posztoperatív akut vesekárosodás előfordulásának és a hozzá kapcsolódó szövődmények számának csökkentése érdekében törekednünk kell az annak kialakulásában szerepet játszó összes változtatható tényező és a közöttük fennálló ok-okozati kapcsolatok azonosítására.

## VI. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### **A disszertációhoz kapcsolódó közlemények**

#### **Tudományos közlemények:**

1. Toth R, Breuer T, Cserep Z, Lex D, Fazekas L, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szekely A. (2012) Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 93: 1984-1990.
2. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Szekely E, Gal J, Szekely A. (2014) A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*, 97: 202-210.

### **A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények**

#### **Könyvfejezet:**

1. Hauer D, Toth R, Schelling, G. Endocannabinoids, “new-old” mediators of stress homeostasis. In: Chouker A. (editor), *Stress Challenges and Immunity in Space – From Mechanisms to Monitoring and Preventive Strategies*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2012: 106-126.

## **Tudományos közlemények:**

1. Feurecker M, Hauer D, Toth R, Demetz F, Holz J, Thiel M, Kaufmann I, Schelling G, Chouker A. (2012) Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions. *Eur J Appl Physiol*, 112: 2777-2781.
2. Hauer D, Weis F, Campolongo P, Schopp M, Beiras-Fernandez A, Strewe C, Giehl M, Toth R, Kilger E, Schelling G. (2012) Glucocorticoid-endocannabinoid interaction in cardiac surgical patients: relationship to early cognitive dysfunction and late depression. *Rev Neurosci*, 23: 681-690.
3. Toth R, Szanto P, Prodan Z, Lex DJ, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szanto T, Szekely A. (2013) Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 17: 691-697.
4. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szekely A. (2013) Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. *J Cardiothorac Surg*, 8: 166.
5. Cserep Z, Losoncz E, Toth R, Toth A, Juhasz B, Balog P, Vargha P, Gal J, Contrada RJ, Falger PR, Szekely A. (2014) Self-rated health is associated with the length of stay at the intensive care unit and hospital following cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*, 14: 171.
6. Lex DJ, Szanto P, Breuer T, Toth R, Gergely M, Prodan Z, Sapi E, Szatmari A, Szanto T, Gal J, Szekely A. (2014) Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery. *Interv Med Appl Sci*, 6: 160-169.